

Série A, n° 281

N° d'ordre : 305

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université

PAR

Pierre MADERNI

INGÉNIEUR CHIMISTE DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE ZURICH

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude des sympathicolytiques de synthèse.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

14 FEVR 1934

SOUTENUES EN FÉVRIER 1934 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. G. BERTRAND, Président.

P. PORTIER
M^{me} RAMART-LUCAS } Examineurs.

PARIS

A. MARETHEUX ET L. PACTAT, IMPRIMEURS

1, RUE CASSETTE, 1

1934

Série A, n° 281

N° d'ordre : 305

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université

PAR

Pierre MADERNI

INGÉNIEUR CHIMISTE DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE ZURICH

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude des sympathicolytiques de synthèse.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

SOUTENUES EN FÉVRIER 1934 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. G. BERTRAND, Président.

P. PORTIER
M^{me} RAMART-LUCAS } Examineurs.

PARIS

A. MARETHEUX ET L. PACTAT, IMPRIMEURS

4, RUE CASSETTE, 4

1934

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire. . . . M. MOLLIARD.

Doyen. C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.

<i>Professeurs honoraires.</i>	{	H. LE CHATELIER.	LÉON BRILLOUIN.
		H. LEBESGUE.	GOURSAT.
		A. FERNBACH.	WALLERANT.
		A. LEDUC.	GUILLET.
		Émile PICARD.	PECHARD.
		Rémy PERRIER.	FREUNDLER.

PROFESSEURS

P. JANET T	Électrotechnique générale.	G. BRUHAT	Physique.
G. BERTRAND T	Chimie biologique.	E. DARMOIS	Physique.
M ^{me} P. CURIE T	Physique générale.	A. DEBIERNE	Radioactivité.
M. CAULLERY T	Zoologie (Évolution des êtres organisés).	A. DUFOUR T	Physique (P. C. N.).
G. URBAIN T	Chimie générale.	L. DUNOYER	Optique appliquée.
Émile BOREL T	Calcul des probabilités et Physique mathém.	A. GUILLIERMOND T	Botanique (P. C. N.).
L. MARCHIS T	Aviation.	M. JAVILLIER	Chimie biologique.
Jean PERRIN T	Chimie Physique.	L. JOLEAUD	Paléontologie.
H. ABRAHAM T	Physique.	ROBERT-LÉVY	Zoologie.
E. CARTAN T	Géométrie supérieure.	H. MOUTON	Chimie physique.
M. MOLLIARD T	Physiologie végétale.	F. PICARD	Zoologie (Évolution des êtres organisés).
L. LAPICQUE T	Physiologie générale.	Henri VILLAT T	Mécanique des fluides et applications.
E. VESSIOT T	Théorie des fonctions et théorie des transformations.	Ch. JACOB T	Géologie.
A. COTTON T	Physique.	P. PASCAL T	Chimie minérale.
J. DRACH T	Analyse supérieure.	M. FRÉCHET T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.
Charles FABRY T	Physique.	E. ESCLANGON T	Astronomie.
Charles PÉREZ T	Zoologie.	M ^{me} RAMART-LUCAS	Chimie organique.
LÉON BERTRAND T	Géologie structurale et géologie appliquée.	H. BÉGHIN T	Mécanique physique et expérimentale.
É. BLAISE T	Chimie organique.	Foch	Mécanique expérimentale des fluides.
R. LESPIEAU T	Théories chimiques.	PAUTHENIER	Physique (P. C. N.).
P. PORTIER T	Physiologie comparée.	De BROGLIE T	Théories physiques.
E. RABAUD T	Biologie expérimentale.	CHRÉTIEN	Optique appliquée.
P.-A. DANGEARD T	Botanique.	P. JOB	Chimie générale.
V. AUGER T	Chimie appliquée.	LABROUSTE	Physique du Globe.
M. GUICHARD	Chimie minérale.	PRENANT	Zoologie.
Paul MONTEL T	Mécanique rationnelle.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
P. WINTREBERT T	Anatomie et histologie comparées.	BOHN	Zoologie (P. C. N.).
L. BLARINGHEM T	Botanique.	COMBES	Sciences naturelles (P. C. N.).
O. DUBOSQ T	Biologie maritime.	GARNIER	Mécanique rationnelle.
G. JULIA T	Mécanique analytique.	PÈRES	Mécanique des fluides.
C. MAUGUIN T	Minéralogie.	HACKSPILL	Chimie (P. C. N.).
A. MICHEL-LÉVY	Pétrographie.	LAUGIER	Physiologie générale.
H. BÉNARD T	Mécanique expérimentale des fluides.	TOUSSAINT	Technique aéronautique.
A. DENJOY T	Calcul différentiel et calcul intégral.	M. CURIE	Physique (P. C. N.).
L. LUTAUD T	Géographie physique et géologie dynamique.	G. RIBAUD T	Hautes températures.
Eugène BLOCH T	Physique théorique et physique céleste.	CHAZY	Mathématiques.
		GAULT	Chimie (P. C. N.).
		CROZE	Physique.
		DUPONT	Chimie (P. C. N.).

Secrétaire. A. PACAUD.
Secrétaire honoraire. D. TOMBECK.



A MONSIEUR GABRIEL BERTRAND

MEMBRE DE L'INSTITUT
PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE A LA FACULTÉ
DES SCIENCES

A MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEF DE SERVICE A L'INSTITUT PASTEUR

En témoignage de ma profonde gratitude.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

*Témoignage de reconnaissance et
d'inaltérable affection.*

C'est avec un sentiment de profonde reconnaissance que nous remercions vivement M. le professeur Ernest Fourneau, inspirateur de ce travail, effectué dans son Laboratoire de Chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur de Paris.

Nous exprimons aussi notre vive gratitude à M. et à M^{me} J. Tréfouël dont les conseils ont été une aide précieuse pendant la durée de nos recherches.

A M. D. Bovet, qui effectua les essais physiologiques et qui a bien voulu collaborer avec nous pour la rédaction de la partie physiologique, nos vifs remerciements.



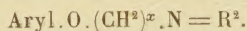
Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SYMPATHICOLYTIQUES DE SYNTHÈSE

INTRODUCTION

Dans la littérature de ces dernières années, on rencontre fréquemment des publications sur des éthers oxydes phénoliques d'amino-alcools qui semblent jouir de propriétés physiologiques assez intéressantes.

Un certain nombre de ces composés, déjà connus depuis longtemps, ont été préparés par plusieurs chimistes, parmi lesquels nous citerons : Koelbe [1], Lohmann [2], Knorr [3], Wohl [4], Jacobs [5]; en outre, un brevet de la maison Merck [6] a trait à des alcools primaires ayant pour formule générale :



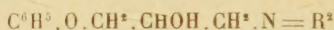
Dans aucune de ces publications on ne trouve d'indications sur les propriétés physiologiques des composés, soit parce qu'on n'avait encore ni les moyens matériels ni les notions théoriques pour leur expérimentation pharmacologique, soit simplement parce qu'on ne les croyait pas doués de propriétés intéressantes.

La première publication contenant à la fois des indications

sur la préparation des bases phénoxyliques et sur leur activité physiologique est un brevet de la maison Bayer [7] expiré en 1895, il contient des renseignements sur des éthers oxydes phénoliques dérivés de la méthylamine, ayant pour formule générale :



Certaines de ces bases, d'ailleurs assez instables, sont données comme antipyrétiques et comme solvants de l'acide urique [8]. En 1910, M. E. Fourneau [9], après avoir décrit la préparation d'éthers phénoliques d'amino-alcools provenant de l'épichlorhydrine, ayant la formule suivante :



signale les propriétés antipyrétiques et analgésiques remarquables de ces amines, ainsi qu'une nocivité cardiaque, qui en a fait abandonner l'étude.

*
* *

Des travaux les plus récents, il semble résulter ce fait assez général : les éthers phénoliques d'amino-alcools ont une action sur le sympathique qui les rapproche des dérivés de la phényléthylamine et des amino-alcools tels que l'éphédrine, l'adrénaline, etc.

Toutefois, cette action sur le sympathique (et c'est en cela qu'elle est intéressante) ne s'exerce pas dans le même sens que celle des amino-alcools de la série de la phényléthylamine, et, pour ne parler que de la plus connue des propriétés physiologiques de cette dernière : l'action hypertensive, la plupart des éthers oxydes phénoliques que nous décrivons dans notre travail sont au contraire des hypotenseurs. Dans certaines conditions même, ils inversent, tout comme l'ergotamine, l'action de l'adrénaline, aussi peut-on les considérer comme des sympathicolytiques.

L'étude de ces corps étant tout à fait nouvelle, il nous semble nécessaire d'en faire un exposé bibliographique assez complet et, de façon à bien comprendre le mécanisme de leur

action, de dire quelques mots des propriétés physiologiques de l'adrénaline et des fonctions sympathiques.

..

L'adrénaline, découverte par Takamine dans les portions médullaires des capsules surrénales, est un des plus puissants vasoconstricteurs connus. Elle excite les terminaisons nerveuses du système sympathique, qui produisent la constriction des vaisseaux en augmentant la pression artérielle. On a constaté que 1/500 de milligramme peut encore donner une légère élévation de la pression artérielle chez les chiens. L'adrénaline agit aussi sur les fibres sympathiques inhibitrices et excitatrices du tonus de l'utérus, provoque la cessation des mouvements de l'estomac et de l'intestin en proportion de la quantité injectée, et tend à ramener à la normale la chronaxie du muscle fatigué.

L'injection sous-cutanée de suprarénine produit une glucosurie adrénalinique qui, d'après Dorlencourt et Trias [40], s'exercerait également par voie buccale, ce qui tendrait à prouver que l'adrénaline n'est pas sans action par cette voie. La suprarénine favorise aussi la formation de glucose aux dépens des graisses de l'organisme, elle est la cause de modifications thermiques pas très persistantes et qui varient de sens avec les doses injectées.

En 1906, quatre ans après la découverte de l'adrénaline, Dale en étudiant l'*ergotoxine*, un nouvel alcaloïde retiré par Barger et Carr de l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*, un champignon de la famille des hypocréacées), observa pour la première fois l'antagonisme que présente cet alcaloïde vis-à-vis de l'hormone surrénale, établissant l'existence de poisons paralysants, dont l'action s'exerce spécifiquement sur les fibres nerveuses du système végétatif sympathique.

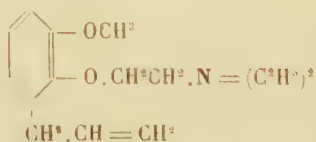
Par la suite, les mêmes actions sympathicolytiques furent reproduites avec d'autres alcaloïdes voisins de l'ergotoxine l'*ergotinine* (Tiffeneau), l'*ergotamine* (Spiro), l'*ergotaminine* (Raymond-Hamet), et plus tard avec la *yohimbine* et la *corynantine* (Raymond-Hamet).

La constitution chimique de ces alcaloïdes n'ayant pas encore été établie, l'étude des poisons paralysants du sympathique ne put être poursuivie comme l'était celle des dérivés de la phényléthylamine, des éphédrines et des adrénalines.

Faute d'un point de départ, il était impossible d'entreprendre systématiquement des recherches sur des sympathicolytiques de synthèse.

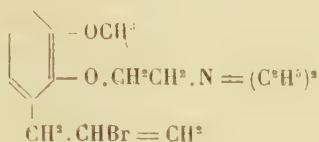
Et pourtant le problème était important, aussi bien du point de vue théorique pour la physiologie du sympathique, qu'au point de vue clinique pour le traitement des sympathoses. Dans ce dernier domaine, les recherches sur le tonus sympathique dans les troubles cardiaques, vasomoteurs et gastro-intestinaux, et dans les algies viscérales, les études sur la maladie de Basedow, les résultats de la chirurgie du sympathique, et enfin les applications nouvelles de l'ergotamine et de la yohimbine en thérapeutique, ont étendu considérablement le domaine de la pathogénie du sympathique, et suffirent à montrer l'intérêt que peut présenter une médication nouvelle du système autonome.

En parcourant la littérature de ces dernières années, nous trouvons plusieurs brevets pris par l'I. G. sur des éthers phénoliques d'amino-alcools très voisins de ceux décrits par E. Fourneau en 1910. Ces travaux de recherches ont abouti à la découverte du gravitol, qui est l'éther diéthylamino-éthylrique de l'ortho-allyl-gaïacol :

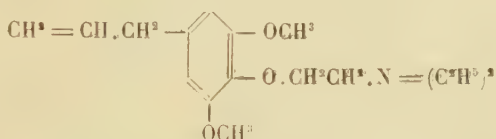


Ce produit, trouvé par Hahl en 1923 [11], a été préconisé en thérapeutique gynécologique comme succédané de l'ergotamine, par les effets antagonistes qu'il présente sur l'utérus et sur l'intestin [12]. Il est hypotenseur, mais dans la première publication, tout au moins, on ne signale pas son action sur les effets vaso-constricteurs de l'adrénaline, lesquels ont été constatés tout récemment [13].

D'autres brevets ont été ensuite pris pour des produits voisins du gravitol, parmi lesquels nous citerons : un dérivé bromé du gravitol de la maison I. D. Riedel [14] :

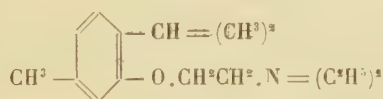


et un composé possédant deux radicaux méthoxyliques de l'I. G. [15] ayant pour formule :



Tout récemment Anan et Okazaki [16] ont publié, dans plusieurs notes, les résultats pharmacologiques d'essais poursuivis avec divers produits voisins du gravitol : leur étude a porté sur le dipropylamino-éthyloxy-méthoxy-allylbenzène (Tastromine), le diallyl-amino-éthyloxy-méthoxy-allylbenzène et sur des éthers dérivés du thymol.

L'éther diéthylamino-éthylique du thymol :



qui parmi les autres est le plus hypotenseur, paralyse faiblement les terminaisons du système sympathique, et inverse, par contre, fortement les effets adrénaliniques sur l'intestin.

Les études de ces dernières années semblent donc démontrer la possibilité de substituer des produits de synthèse aux alcaloïdes sympathicolytiques, et les résultats obtenus nous montrent que l'action antagoniste de ces nouveaux produits s'exerce électivement sur les différentes fibres du sympathique, comme dans le cas du gravitol qui renverse l'action de l'adré-

naline sur l'intestin et sur l'utérus 13 sans avoir aucune action antagoniste sur la pression sanguine.

C'est dans le but d'étudier leur action physiologique et de voir dans quelle mesure elles se rapprochent de l'adrénaline et des autres médicaments sympathomimétiques, que nous avons préparé deux séries de substances basiques appartenant aux aminométhylcoumaranes et aux aminométhylbenzodioxanes, qui se rapprochent dans une certaine mesure des bases décrites par E. Fourneau en 1910, par leur fonction éther-oxyde-phénolique, et qui se caractérisent, en outre, par le fait qu'elles ont un cycle fermé. Nous avons ensuite été amené à préparer, pour les comparer aux bases cycliques, une série d'éthers oxydes-phénoliques à chaîne ouverte, parmi lesquels les dérivés de la phénoxy-éthylamine, qu'on pourrait considérer comme la plus simple molécule renfermant le groupe aminé en position 3 par rapport au groupement phénoxylique.

Plusieurs de ces dernières bases étaient déjà connues.

A titre comparatif nous avons aussi étudié le dérivé diéthylique de la phénoxy-méthylamine et de la phénoxypropylamine, préparés selon les méthodes usuelles de la chimie organique.

Voici le plan que nous avons suivi :

Chapitre I. Préparation des aminométhylcoumaranes.

Remarques générales sur les réactions de synthèse.

Partie pratique.

Chapitre II. Préparation des aminométhylbenzodioxanes.

Remarques générales sur leur synthèse.

Partie pratique.

Chapitre III. Préparation des phénoxyalkylamines à chaîne ouverte.

Indications sur leur synthèse.

Chapitre IV. Tableau récapitulatif. Propriétés physiologiques.

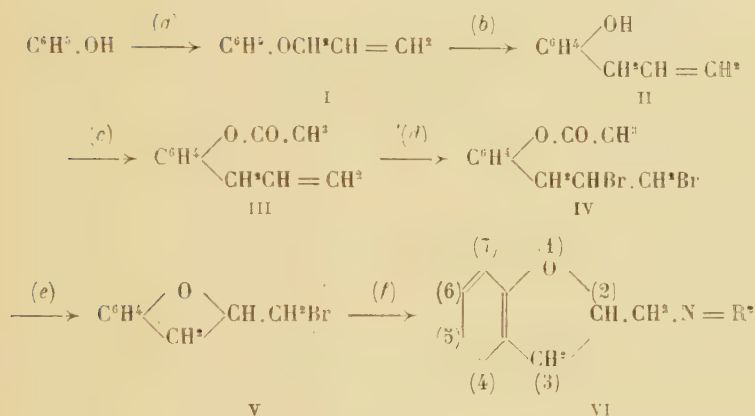
Conclusions. Bibliographie.

CHAPITRE PREMIER

SYNTHÈSE DES AMINOMÉTHYLCOUMARANES

Remarques générales.

SUITE DES OPÉRATIONS.



OPÉRATION a.

La préparation des éthers oxydes phényl-allyliques du phénol a été effectuée d'après la méthode classique de Claisen [17]. La condensation du phénol avec le bromure d'allyle se fait en milieu alcalin dans l'acétone ou l'alcool comme solvant, et régulateur de la température. La réaction est lente et la durée du chauffage au bain-marie est un facteur à ne pas négliger si l'on veut obtenir de bons résultats.

On peut également employer le chlorure d'allyle au lieu du

bromure, mais les rendements diminuent alors considérablement.

Les nombreux essais faits sur le phénol avec le chlorure d'allyle en présence d'iodure de sodium ou de cuivre en poudre dans le but d'améliorer le rendement ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants.

OPÉRATION *b*.

La transposition de Claisen [18], qui permet d'obtenir les allylphénols ortho et para par simple chauffage des éthers oxydes phénylallyliques à leur point d'ébullition, se déroule normalement et avec de bons rendements pour le phénol et ses homologues ortho et para, tandis que les dérivés de la résorcine ont une tendance marquée à donner des produits de condensation solides.

Si l'on préfère ne pas chauffer dans le vide, où la transposition se fait parfois violemment, on peut y remédier en maintenant l'éther allylique assez longtemps à une température inférieure au point d'ébullition, dans une atmosphère d'azote ou d'acide carbonique et en augmentant assez vite la température vers la fin de l'opération.

On peut aussi obtenir les ortho-allyl-phénols par alkylation directe du sel de soude dilué dans un milieu non dissociant, le benzène par exemple, comme cela a été démontré par les travaux de Claisen [19].

Nous avons préféré la première méthode qui donne des rendements sensiblement supérieurs.

OPÉRATION *c*.

L'acétylation s'effectue avec l'anhydride acétique en excès en présence de traces d'acide sulfurique et à la température du bain-marie. Les rendements sont quantitatifs.

OPÉRATION *d*.

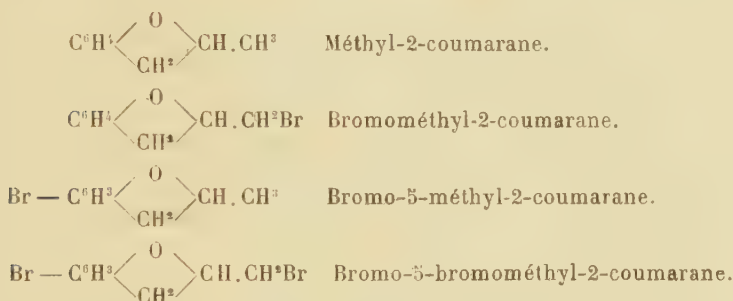
La bromuration de la chaîne allylique a été effectuée en employant le benzène comme solvant. Le brome se fixe norma-

lement sur la double liaison allylique et, dans aucune de nos expériences, nous n'avons constaté la présence du brome sur le noyau benzénique [20].

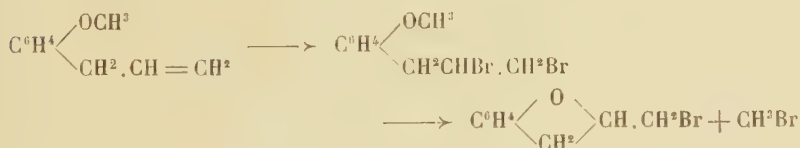
Les produits dibromés obtenus (formule IV) sont tous très instables sous l'action de la chaleur (départ d'acide bromhydrique) et leur distillation donne des produits résiduels solides résineux abondants.

Nous avons répété une des réactions de bromuration effectuées par Adams et Rindfus [21].

D'après ces auteurs, la bromuration à basse température de l'orthoallylphénol et de l'orthoallylanisol donnerait des dérivés méthylés et bromés du coumarane. En effet, ils affirment avoir obtenu dans les deux cas les produits suivants :



Ils expliquent le mécanisme de cette réaction en admettant que la fixation du brome sur la double liaison allylique et le départ d'une molécule d'acide bromhydrique (de bromure de méthyle dans le cas de l'anisol), se font en même temps, donnant lieu à la cyclisation :



pendant qu'une partie du brome se fixerait sur le noyau.

Nous n'avons pas étudié la bromuration de l'orthoallylphénol, mais nos essais de bromuration de l'orthoallylanisol

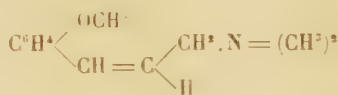
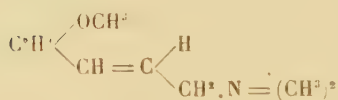
dans le benzène à 0° ne nous ont jamais donné ni des produits bromés dans le noyau benzénique, ni des corps cycliques en quantité appréciable.

En effet, les corps basiques obtenus par action des amines aliphatiques sur les produits dibromés de l'orthoallylanisol ne contiennent pas de brome, et sont des bases à chaîne ouverte. Il est pratiquement impossible de séparer ces bases par distillation, elles ont des points d'ébullition très voisins les uns des autres.

La cristallisation fractionnée du mélange basique, exactement neutralisé à l'acide chlorhydrique avec l'hélianthine comme indicateur, nous a permis d'identifier :

1° Deux chlorhydrates des bases éthyléniques probablement stéréo-isomères :

o-méthoxyphényl-4-liméthylamino-3-propane-1.



Chlorhydrate fondant à 134° (crist. acétone anhydre).

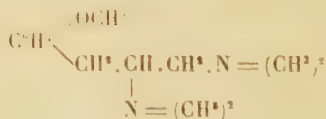
Analyse : 15,2 p. 100 de Cl; calculé 15,6.

Chlorhydrate fondant à 153°.

Analyse : 15,6 p. 100 de Cl; calculé 15,6.

Chacun de ces deux chlorhydrates en solution aqueuse décolore instantanément le permanganate à p. 1.000 et leurs formes cristallines sont très différentes.

2° o-méthoxy-4-tétraméthyldiamino-2, 3-propane.



Dichlorhydrate P. F. 226-228° (très peu soluble dans l'acétone anhydre).

Analyse : 22,9 p. 100 de Cl; calculé 23.

La solution aqueuse décolore très lentement le permanganate à p. 1.000.

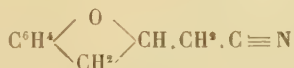
OPÉRATION e.

La cyclisation est obtenue par action d'une molécule d'éthylate de sodium sur les produits dibromés précédents en solution alcoolique, pendant que le bromure de sodium se sépare plus ou moins lentement (Adams et Rindfusz [21]). Les rendements varient entre 50 et 60 p. 100.]

Les bromométhylcoumaranes ainsi obtenus (formule V) sont des liquides denses qui distillent sans se décomposer dans le vide poussé et qui sont stables à l'état pur.

OPÉRATION f.

L'atome de brome des bromométhylcoumaranes réagit facilement avec les amines aliphatiques en donnant les bases de la série du coumarane, que nous nous sommes proposé d'étudier. Cet atome est, par contre, complètement indifférent envers les sels de soude et de potasse, et ne donne pas d'organo-magnésiens. Les essais faits dans le but d'obtenir le nitrile correspondant à la formule :



en faisant agir du cyanure de potassium dans l'alcool, en présence de catalyseurs (cuivre, iodure de potasse, traces d'eau, etc.) à la température du bain-marie ou en tube scellé à 140° ou à 200°, n'ont pas donné de résultats positifs.

L'action du magnésium en présence d'éther anhydre (réaction de Grignard) conduit au doublement de molécule.

Nous avons ainsi obtenu un corps bien cristallisé (dans l'éther de pétrole) fondant à 130-131° et ayant pour formule :



Analyse : calculé C. 81,5; H. 6,5 p. 100.

Trouvé : C. 81,7; H. 6,8.

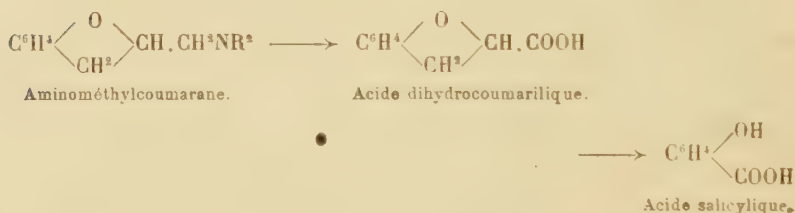
Le bromomagnésien, par conséquent, une fois formé, se condense immédiatement avec lui-même.

La détermination de la constitution chimique des bases dérivées du coumarane (formule VI) a été faite par l'oxydation au permanganate.

On a ajouté en petites portions le permanganate de potasse finement pulvérisé, en agitant et refroidissant à la dilution de la base dans l'acétone pure. Après avoir ajouté presque la moitié du permanganate nécessaire pour que la décoloration devienne très lente, on a pu identifier un acide fondant à 117-118° et dont le mélange avec l'acide dihydrocoumarilique (préparé en partant de la coumarine 22) n'a pas donné de dépression au tube capillaire.

L'acide salicylique (F. 155-156°) constitue le produit final de la dégradation.

L'oxydation de la base se fait donc dans le sens :

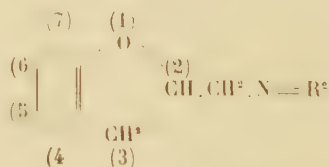


ce qui confirme la constitution de la formule VI.

Partie pratique.

1. — Préparation des aminométhylcoumaranes dérivés du phénol.

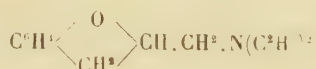
Formule générale :



Le bromométhyl-2-coumarane, préparé en partant de l'allyl-

phénol [18] et en suivant les indications données par Adams et Rindfus [21], est traité par des amines (méthylamine, diéthylamine, pipéridine), soit en solution benzénique, soit sans solvant, à une température variable suivant les cas, mais comprise généralement entre 120° et 140°, température qu'on maintient environ huit à dix heures.

Diéthylaminométhyl-2-coumarane (878 F.).



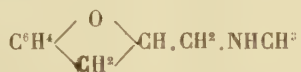
La préparation de cette base peut servir de type, et nous la décrirons d'une manière détaillée.

On chauffe en tube scellé, pendant huit heures, à la température de 135-140°, 21 gr. 3 de bromométhylcoumarane (formule V) avec 21 gr. 9 de diéthylamine anhydre. Par refroidissement, le bromhydrate de diéthylamine se sépare en très beaux cristaux. On filtre, on acidifie par l'acide chlorhydrique, on enlève les corps neutres en agitant la solution acide avec de l'éther (qui a servi à laver le bromhydrate précédent). On alcalinise au tournesol et on extrait plusieurs fois à l'éther. Par distillation, dans le vide, du résidu de la solution étherée, séchée sur du sulfate de soude, on obtient la base qui distille à 140-141° sous 13 millimètres. Rendement 65 p. 100.

Dosage : 1 gramme de base neutralise 4 c. c. 87 d'HCl N (hélianthine). Calculé : 4,88.

L'oxalate cristallisé fond à 122-123°. Les nombreux essais de cristallisation du chlorhydrate avec plusieurs solvants ont donné des résultats négatifs.

Méthylaminométhyl-2-coumarane (879 F.).

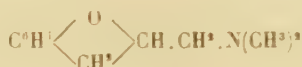


Eb. 131-133 sous 19 millimètres. Rendement, 55-60 p. 100.

Dosage : 1 gramme neutralise (hélianthine) 6 c. c. 06 d'HCl N.
Calculé : 6,14.

Le chlorhydrate peu hygroscopique fond à 206-207°.

Diméthylaminométhyl-2-coumarane (911 F.).

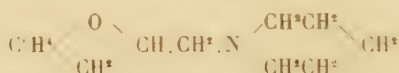


Eb. 134-135° sous 19 millimètres. Rendement, 65-70 p. 100.

Dosage : 1 gramme neutralise 5 c. c. 65 d'HCl N. Théorie : 5,65.

Le chlorhydrate peu hygroscopique fond à 191-192°, l'oxalate à 176°.

Pipéridinométhyl-2-coumarane (934 F.).



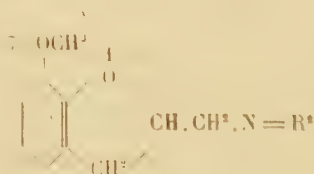
Eb. 185-187° sous 25 millimètres. Rendement, 90-95 p. 100.

Dosage : 1 gramme neutralise 4 c. c. 64 d'HCl N. Théorie : 4,63.

Le chlorhydrate non hygroscopique peu soluble dans l'acétone fond à 137-144°.

II. - Aminométhylcoumaranes dérivés du gaïacol.

Formule générale :

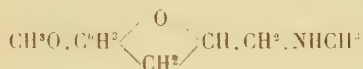


L'allyl gaïacol, préparé suivant la méthode de Claisen, est acétylé dans les conditions identiques à celles qui conduisent à l'acétylallylphénol.

L'acétyl-o-allylgaïacol bout à 137-138° sous 20 millimètres. Son dérivé dibromé, préparé en présence de sulfure de carbone à la température de 0°, est une huile rouge sombre qu'il est inutile de purifier et qu'on transforme immédiatement en méthoxy-7-bromométhylcoumarane.

On ajoute, à la solution de 36 gr. 6 du dibromure précédent dans 40 cent. cubes d'alcool absolu, une solution de 2 gr. 3 de sodium dans l'alcool. La séparation de bromure de sodium se fait lentement à la température ordinaire. Après avoir chauffé au bain-marie pendant une demi-heure, on filtre, on évapore l'alcool et on distille au vide poussé. Eb. 143-155° sous 1 millimètre. Rendement, environ 60 p. 100. Huile très dense.

Méthoxy-7-monométhylaminométhyl-2-coumarane (889 F.).

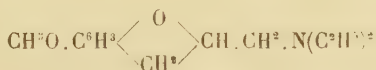


On chauffe 0,1 mol. de méthoxy-7-bromométhyl-2-coumarane avec 0,3 mol. de monométhylamine benzénique (10 p. 100), en tube scellé, huit à dix heures à 130°. Après refroidissement, on essore le bromhydrate de méthylamine et on opère comme pour les dérivés du phénol. Eb. 132° sous 0,8 millimètres. Rendement, environ 65 p. 100. Huile jaune clair.

Dosage : 1 gramme neutralise 2 c. c. 08 d'HCl N. Théorie : 2,09.

Le chlorhydrate fond à 140° (crist. acétone anhydre).

Méthoxy-7-diéthylaminométhyl-2-coumarane (890 F.).



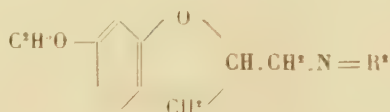
Eb. 133° sous 1 millimètre. Rendement, environ 80 p. 100.

Dosage : 1 gramme neutralise 4 c. c. 18 d'HCl N. Calculé : 4,20.

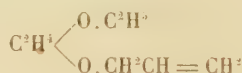
F. de l'oxalate 115-119° (crist. acétone chaud).

III. — Aminométhylcoumaranes dérivés de la monoéthylrésorcine.

Formule générale :

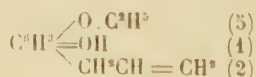


L'étheroxyde-m-éthoxyphényl-allylique :



obtenu par la méthode ordinaire décrite par Claisen, est un liquide dense, incolore, d'odeur agréable qui distille en grande partie à 140° sous 22 millimètres.

La transposition se fait de la manière suivante : l'étheroxyde précédent, qu'on place dans un ballon à trois tubulures pour le thermomètre, le réfrigérant et le tube d'arrivée de l'azote), est progressivement porté pendant cinq heures à 160-170° au moyen d'un bain métal, puis maintenu à cette température sans faire varier la faible vitesse du courant d'azote réglée au début. On augmente ensuite doucement la température interne du ballon jusqu'à 200°, et on chauffe environ une heure à cette température. On monte enfin rapidement en dix ou quinze minutes) jusqu'à 260°, et on laisse refroidir sans interrompre le courant d'azote. On distille un liquide qui passe entre 160 et 180° sous 25 millimètres. Il se forme un composé solide qui distille au-dessus de 180°, en se décomposant en partie. La fraction 160-180° est traitée par la soude à 10 p. 100, et ensuite lavée avec un peu d'éther. On acidifie, on extrait à l'éther, on sèche et on obtient par distillation dans le vide l'allyl-2-éthyl-5-résorcine.



Eb. 157-162° sous 21 millimètres. Huile jaune très dense.

En opérant de cette façon on obtient un rendement de

80-85 p. 100, tandis qu'en chauffant au point d'ébullition (265° au début et 280° à la fin de la transposition), la masse liquide s'assombrit subitement en donnant beaucoup de produits de polymérisation.

La transposition du groupement allylique se fait exclusivement dans le sens indiqué par les formules :



c'est-à-dire en position para par rapport au groupement éthylique, comme cela a été démontré pour la monométhyl-résorcine par F. Mauther (23).

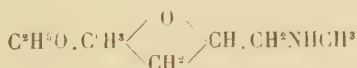
Le dérivé acétylé est huileux et incolore et distille à 176-177° sous 21 millimètres. La bromuration se fait dans le benzène comme pour l'allylacétylphénol. Huile brune dense qui se décompose à la chaleur.

Le bromométhyl-2-éthoxy-6-coumarane



est obtenu en ajoutant 2 gr. 3 de sodium dans 40 cent. cubes d'alcool absolu à la solution de 38 grammes du dibromé précédent dans 50 cent. cubes d'alcool absolu. On filtre, on évapore et on distille dans le vide. Eb. 127-132° sous 0 mm. 5. Rendement 50-60 p. 100.

Éthoxy-6-monométhyllaminométhyl-2-coumarane (887 F.).

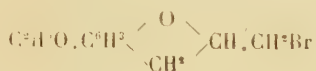


Eb. 175-180° sous 25 millimètres.

Dosage : 1 gramme neutralise 4 c.c. 83 d'HCl N.
Théorie 4,80.

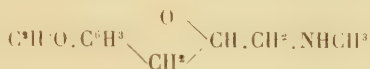
F. du chlorhydrate 227° (crist. acétone anhydre).

Le bromométhyl-2-éthoxy-5-coumarane



est une huile jaune, dense, qui distille à 128-130° sous 0 millimètre 4.

Éthoxy-5-monométhylamino-2-coumarane (881 F.).



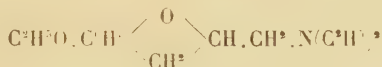
Eb. 180° sous 21 millimètres.

Dosage : 1 gramme neutralise (hélianthine) 4 c. c. 80 d'HCl N.

Théorie 4,80.

F. du chlorhydrate 210-211°

Éthoxy-5-diéthylaminométhyl-2-coumarane (880 F.).



Eb. 140-141° sous 0 mm. 5.

Dosage : 1 gramme neutralise 3 c. c. 98 d'HCl N. Calculé 4,00.

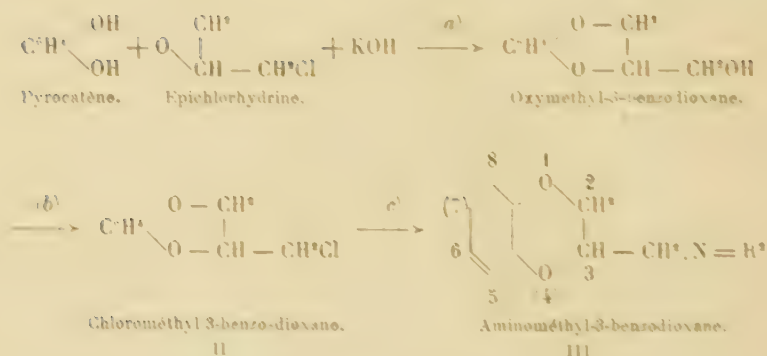
Après avoir laissé reposer longtemps le chlorhydrate huileux de cette base dans le dessiccateur, nous avons obtenu un produit cristallisé, peu hygroscopique, assez soluble dans l'acétone, fondant à 50-52°.

CHAPITRE II

SYNTHÈSE DES AMINOMÉTHYLBENZODIOXANES

Remarques générales.

SUITE DES OPÉRATIONS.



OPÉRATION a.

La condensation de la pyrocatechine avec l'épichlorhydrine en présence d'une molécule de potasse à 100° et sous pression, comme cela a été indiqué par E. Fourneau 9, donne l'oxyméthylbenzodioxane form. I., obtenu pour la première fois par Ch. Moureu 24, avec plusieurs autres produits de condensation identifiés en partie par ces auteurs. Les rendements sont d'environ 35 p. 100 de la pyrocatechine employée.

La plus grande partie des produits résineux formés est insoluble dans l'éther, la soude, les acides, l'eau et l'alcool.

Nous avons constaté que la pyrocatéchine se condense aussi à chaud (110-130°) en tube scellé avec l'épichlorhydrine sans solvant alcalin, mais les rendements en alcool I. sont alors très mauvais (8-10 p. 100).

En chauffant dans un ballon ouvert (110-112°) dans un courant d'azote la pyrocatéchine avec la dichlorhydrine symétrique de la glycérine $\text{CH}_2\text{Cl}.\text{CHOH}.\text{CH}_2\text{Cl}$, en présence de soude (40 p. 100, nous avons obtenu de meilleurs rendements (40-45 p. 100 de la pyrocatéchine employée) qui augmentent notablement (jusqu'à 55-60) si on emploie la potasse au lieu de la soude.

La séparation de chlorure de sodium commence, dans ces conditions, après avoir ajouté la moitié de la dichlorhydrine à la solution alcaline de pyrocatéchine.

Tous les essais faits dans le but d'obtenir cette réaction assez compliquée nous ont montré qu'à la température de 108-112° et à la pression ordinaire la formation d'eau, la réaction de l'oxygène éthylénique avec l'oxydrile phénolique, l'action du chlore sur le phénate de sodium, se font en même temps, donnant lieu à une espèce d'équilibre où la quantité d'eau joue un rôle aussi important que l'alcali même.

Il est intéressant de noter que dans aucun des nombreux essais nous n'avons pu constater la formation directe du chlorométhylbenzodioxane, comme on pourrait imaginer l'obtenir par déshydratation, en faisant agir la pyrocatéchine avec l'épichlorhydrine sans alcali. En effet, on obtient l'oxyméthylbenzodioxane, selon Sin-iti Kawai [25], par action à 200° du bicarbonate de potasse sur la pyrocatéchine et la glycérine en excès dans une atmosphère d'acide carbonique.

OPÉRATION *b*.

En appliquant la méthode de Darzens [26], on obtient facilement le chlorométhylbenzodioxane (form. II), qui ressemble beaucoup aux produits monohalogénés de la série du méthylcoumarane par la grande stabilité de l'halogène qui ne réagit pas, même à haute température et sous pression, avec KCN, CuCN, NaI, et qui est, par contre, aisément enlevé par les amines.

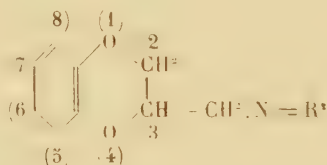
OPÉRATION C.

La synthèse des aminométhylbenzodioxanes s'effectue normalement par action des amines aliphatiques sur le chlorométhylbenzodioxane à chaud, et sous pression.

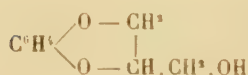
Partie pratique.

Préparation des aminométhylbenzodioxanes.

formule générale :



Oxyméthyl-3-benzodioxane.



110 grammes (1 mol.) pyrocatechine.

112 grammes (2 mol.) potasse caustique.

120 grammes d'eau.

144 grammes (1 mol. 1) $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$.

APPAREILS. — Un ballon à trois tubulures pouvant être chauffé par une flamme de gaz, et muni d'un bon réfrigérant ascendant, d'un thermomètre, d'un tube d'arrivée pour l'azote et d'une ampoule à brome permettant d'ajouter la potasse et la chlorhydrine par petites portions.

Une bombe d'azote et deux barboteurs pour laver l'azote avec une solution alcaline de pyrogallol.

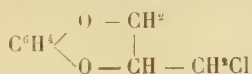
MANIPULATION. — On introduit d'abord dans le ballon la pyro-

catéchine cristallisée, on chasse l'air en établissant le courant d'azote et on introduit lentement la solution aqueuse de potasse caustique. On chauffe à 100-110° pour tout dissoudre et on ajoute ensuite la dichlorhydrine 1,3 de la glycérine par petites portions, on règle la flamme de façon à maintenir le liquide en faible ébullition pendant trois heures et demie à quatre heures sans interrompre le faible courant d'azote. Après refroidissement, on décante le liquide qu'on extrait ensuite à l'éther. Le résidu du ballon est traité plusieurs fois par l'éther, après avoir ajouté une petite quantité d'eau pour dissoudre le chlorure de potassium. Les solutions éthérées sont réunies et lavées plusieurs fois avec de la soude à 36 Bé diluée de trois fois son volume d'eau, et ensuite séchées sur du sulfate de soude sec.

Par évaporation de l'éther, l'oxyméthylbenzodioxane se prend en une masse blanche cristalline. On le purifie par distillation dans le vide. Eb. 160° sous 17 millimètres. F. 89-90°. Rendement 55-60 p. 100 de la pyrocatéchine.

Corps très stable, sans odeur à l'état pur et de saveur amère. Il est insoluble dans l'eau, la soude et les acides, soluble dans l'acétone, l'alcool et l'éther.

Chlorométhyl-3-benzodioxane.



166 grammes (1 mol.) oxyméthylbenzodioxane.

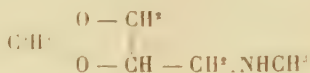
80 grammes (1 mol.) pyridine anhydre.

120 grammes (1 mol.) chlorure de thionyle.

On ajoute, par petites portions, le chlorure de thionyle à la solution de l'alcool dans la pyridine en refroidissant extérieurement avec un mélange réfrigérant. On chauffe ensuite trois à quatre heures au bain-marie jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique. Après avoir laissé reposer pendant la nuit on ajoute 140 à 150 cent. cubes d'eau, on extrait à l'éther, on lave la solution éthérée avec de l'acide chlorhydrique 2 N., ensuite avec de l'eau, on sèche et on évapore l'éther. La distillation dans le vide donne une huile jaune, d'odeur agréable,

très stable, insoluble dans l'eau et la soude diluée. Eb. 132° sous 14 millimètres. Rendement 85-90 p. 100.

Méthylaminométhyl-3-benzodioxane (882 F.)



18 gr. 4 (0,1 mol.) chlorométhylbenzodioxane.

10 grammes (0,3 mol.) monométhylamine benzénique.

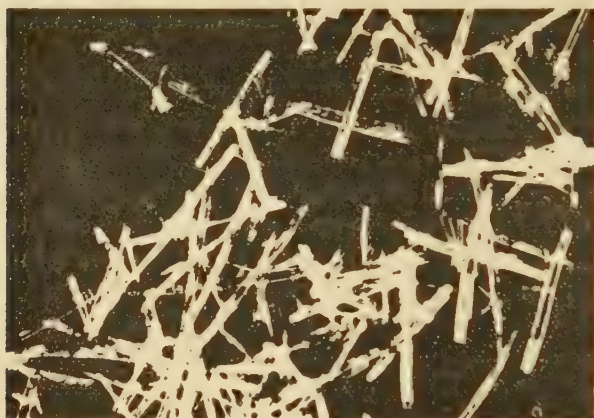


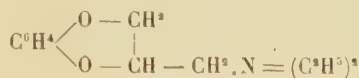
Fig. 4. — Chlorhydrate du diméthylaminométhylcoumarane (911 F) cristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther de pétrole.

On chauffe le mélange dans un tube scellé douze heures à 130°. On essore le chlorhydrate de méthylamine, on acidifie au congo, on lave avec l'éther, on rend alcalin et on extrait à l'éther.

Après avoir séché et évaporé la solution éthérée, on obtient la base par distillation dans le vide. Eb. 107° sous 0 mm. 8. Rendement environ 60 p. 100.

Dosage : 1 gramme de base neutralise 5 c. c. 58 d'HCl N. Théorie 5,58. Le chlorhydrate cristallise dans l'acétone anhydre, il n'est pas hygroscopique et fond à 158°-160°.

Diéthylaminométhyl-3-benzodioxane (883 F.)



On opère comme dans l'exemple précédent. Température 145-150°. La base est une huile dense, faiblement jaune et assez stable. Eb. 167° sous 23 millimètres. Rendement 70-75 p. 100.

Dosage : 1 gramme neutralise 4 c. c. 53 d'HCl N. Calculé 4,54.
Analyse : 13,8 p. 100 de Cl; calculé : 13,7.

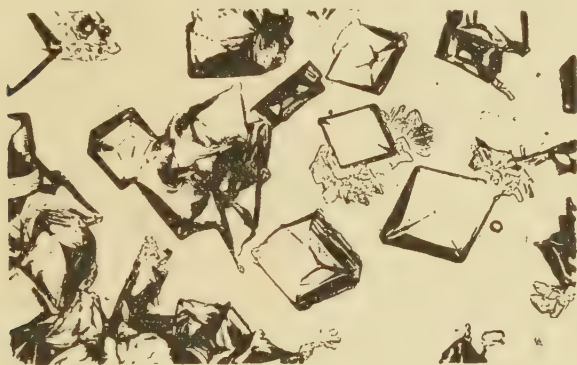
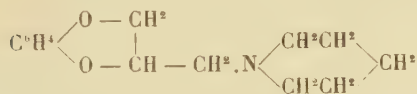


FIG. 2. — Chlorhydrate du diéthylaminométhylbenzodioxane (883 F cristallisé dans l'acétone anhydre.

Pipéridométhyl-3-benzodioxane (933 F.)

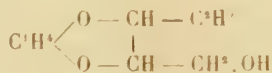


En chauffant environ huit heures, la chlorométhylbenzodioxane avec 2-3 mol. de pipéridine sous pression à 140-150°, on obtient le pipéridométhyl-3-benzodioxane qui distille à 193° sous 17-18 millimètres. Rendement 85-90 p. 100.

Dosage : 1 gramme de base neutralise 4 c. c. d'HCl N.

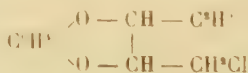
Théorie 4,21. Le chlorhydrate très bien cristallisé (acétone + alcool) fond à 229°-230°.

Éthyl-2-oxyméthyl-3-benzodioxane.



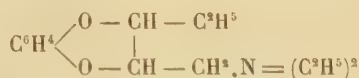
En partant du vinyléthylcarbinol, obtenu par la réaction de Grignard sur l'acroléine à basse température [27], on obtient par bromuration dans l'éther anhydre l'éthyl-1-dibromhydrine-2,3, liquide incolore distillant à 119-122° sous 21 millimètres [28]. La condensation avec la pyrocatéchine se fait comme dans le cas précédent, dans une atmosphère d'azote à 100-110°. On dissout 27 gr. 3 de pyrocatéchine dans une solution de 28 grammes de KOH dans 14 grammes d'eau, on chauffe en laissant tomber goutte à goutte l'éthyldibromhydrine. On maintient quatre à cinq heures à l'ébullition. Après refroidissement on ajoute de l'eau et on extrait à l'éther. La solution étherée est lavée avec la soude à 10 p. 100, ensuite avec un peu d'eau, et séchée sur du sulfate de soude. Il n'y a pas formation de résines, et la distillation donne un produit huileux qui ne se solidifie pas, bouillant à 179°-181° sous 25 millimètres. Les rendements sont d'environ 64-70 p. 100.

Éthyl-2-chlorométhyl-3-benzodioxane.



Par action d'une mol. de chlorure de thionyle sur l'alcool précédent en solution pyridinique on obtient un liquide dense, faiblement coloré en jaune qui distille à 138-142° sous 20 millimètres. Rendement, environ 80 p. 100.

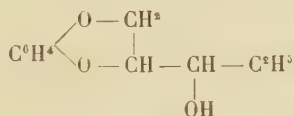
Ethyl-2-diéthylaminométhyl-3-benzodioxane (931 F.).



La diéthylamine en excès (3 mol.), chauffée douze heures à 145°-150° avec le chlorure précédent en tube scellé, donne le produit basique correspondant. Huile jaune vert très dense. Eb. 160-165° sous 25 millimètres. Rendement, environ 80 p. 100.

Dosage : 1 gramme de base neutralise 4 c. c. 06 d'HCl N. Théorie : 4 cent. cubes. Le chlorhydrate n'a pas pu être obtenu à l'état cristallin. L'oxalate fond à 136-137°.

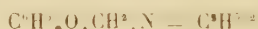
Des recherches terminées au moment où cette thèse était à l'impression font apparaître comme plus probable la formule :



CHAPITRE III

AUTRES DÉRIVÉS BASIQUES D'ÉTHERS PHÉNOLIQUES

1. Diéthylaminophénoxy méthane (935 F.).



a été obtenu par l'action de la formaldéhyde et de la diéthylamine sur le phénol en solution alcoolique 7. Eb. 137-138° sous 19 millimètres.

Le chlorhydrate cristallisé dans l'acétone anhydre fond à 142-143°.

En faisant agir d'abord le bromure d'éthylène sur la solution alcoolique du sel de soude des phénols, et ensuite la diéthylamine sur les produits monohalogénés obtenus, nous avons préparé :

2. Diéthylamino-1-phénoxy-2-éthane (928 F.).



Eb. 141-142° sous 27-28 millimètres. Le chlorhydrate cristallisé dans un mélange d'alcool et d'acétone anhydre fond à 127-129°. Le diméthylaminophénoxyéthane a été décrit par Knorr en 1905 [3].

3. *Orthométhoxy-diéthylaminoéthyl-phénol* (930 F.).



Eb. 150-152° sous 16-17 millimètres. Chlorhydrate très hygroscopique. P. F. pas net.

4. *Paraméthoxy-diéthylaminoéthyl-phénol* (940 F.).



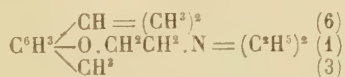
Eb. 168-169° sous 14-15 millimètres. Le chlorhydrate n'est pas hygroscopique et cristallise en plaquettes hexagonales tricliniques. F. 130-131°.

5. *Paraméthyl-diéthylaminoéthyl-phénol* (936 F.).



Eb. 153-154° sous 20-21 millimètres. Le chlorhydrate est peu hygroscopique et fond à 104-103° (crist. mél. acétone et peu d'éther de pétrole).

6. *Diéthylamino-1-thymoxy-2-éthane* (929 F.).



Eb. 160-164° sous 25 millimètres. Le chlorhydrate fond à 132° (crist. éther de pétrole + acétone) [16].

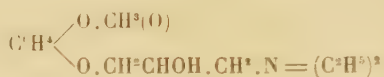
7. *Diéthylaminoéthyl-α-naphtol* (937 F.).

Eb. 156-158° sous 1 milligramme. Chlorhydrate F. 163° (crist. acétone anhydre + alcool abs.).

8. *Diéthylaminoéthyl-β-naphтол* (926 F.).

Eb. 139-145° sous 1 mm. 5. Chlorhydrate F. 148-149°.

9. *Diéthylaminooxypropyl-gaiacol* (926 F.).



a été obtenu par action de la diéthylamine sur l'éther phénolique de l'épichlorhydrine [9]. Eb. 191-193° sous 22 millimètres. Le chlorhydrate ne cristallise pas. L'oxalate fond à 136-137° (crist. 1/2, acétone 1/2, alcool abs.).

10. *Diéthylaminoprophyl-phénol* (944 F.).



Le chlorobromure de triméthylène réagit presque instantanément sur le phénate de soude à la température de l'alcool bouillant, en donnant avec un très bon rendement le chlorophénoxypropane. Eb. 134-134° sous 11 millimètres.

La diéthylamine donne la base qui distille à 142° sous 12 millimètres. Le chlorhydrate est très hygroscopique, l'oxalate pas, et cristallise en plaquettes rectangulaires fondantes à 148-150°.

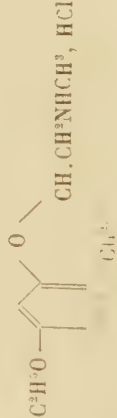
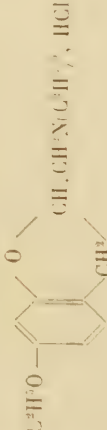
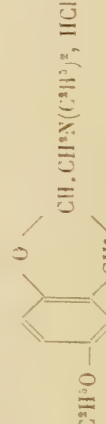
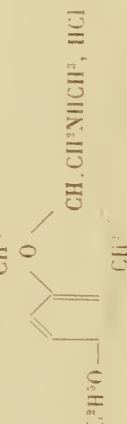
CHAPITRE IV

TABEAU RÉCAPITULATIF (FORMULES DES COMPOSÉS PRÉPARÉS ET PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES)

1. **Aminométhylcoumaranes** : hypotenseurs, diminuent faiblement, assez irrégulièrement l'hypertension adrénalique, presque tous excitent et augmentent le tonus de l'intestin, ne montrent pas l'action paralysante de l'adrénaline sur le tonus intestinal.

P. F.	NUMÉRO
122-123° (oxalate).	878 F.
206-207°	879 F.
191-192°	911 F.
137-141°	934 F.

Forte action tonique sur l'intestin.

P. F.	NUMÉRO	
140°	889 F.	 CH₃.CH³.NHCH³, HCl Forte action.
116-120° (oxalate).	890 F.	 CH₃.CH³.N(C²H⁵)², HCl Très forte action.
227°	887 F.	 CH₃.CH³.NHCH³, HCl Forte action.
154-155° (oxalate).	888 F.	 CH₃.CH³.N(C²H⁵)², HCl Très forte action (voir fig. 4).
50-52°	880 F.	 CH₃.CH³.N(C²H⁵)², HCl Sans action.
210-211°	881 F.	 CH₃.CH³.NHCH³, HCl Faible action.

II. **Aminométhylbenzodioxanes** : hypotenseurs, inversent l'action des doses moyennes d'adrénaline sur la pression, augmentent l'amplitude des contractions et le tonus intestinal, inversent l'action de l'adrénaline sur le tonus intestinal.

P. F.	NUMÉRO	
458 460°	882 F.	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}^2 \\ \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \quad \diagup \text{O} \\ \\ \text{O}-\text{CH}^2 \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{NHCH}^3, \text{HCl} \end{array}$
427°	883 F.	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}^2 \\ \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \quad \diagup \text{O} \\ \\ \text{O}-\text{CH}^2 \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{N}(\text{C}^3\text{H}^5), \text{HCl} \end{array}$
229 231°	933 F.	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}^2 \\ \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \quad \diagup \text{O} \\ \\ \text{O}-\text{CH}^2 \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}^2 \text{CH}^2 \\ \diagdown \text{CH}^2 \text{CH}^2 \end{array} \end{array}$
436-437° (oxalate).	934 F.	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}-\text{C}^3\text{H}^3 \\ \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \quad \diagup \text{O} \\ \\ \text{O}-\text{CH}^2 \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{N}(\text{C}^3\text{H}^5)^2, \text{HCl} \end{array}$
		Plus actif que le terme précédent (voir fig. 2).
		Plus actif et plus toxique que le précédent.

III. Phénoxyalkylamines.

P. F.		NUMÉRO	
142-143 ^o	$C^6H^5 \cdot O \cdot CH^3N = (C^2H^5)^3, HCl$	935 F.	Hypotenseur, augmente le tonus intestinal, sans action sur les effets pressurs et intestinaux de l'adrénaline.
127-129 ^o	$C^6H^5 \cdot O \cdot CH^2Cl \cdot N(C^2H^5)^2, HCl$	928 F.	Hypotenseur, inverse l'action hypertensive de doses moyennes d'adrénaline.
148-150 ^o (oxalate).	$C^6H^5 \cdot O \cdot CH^2CH^2CH^2N(C^2H^5)^2, HCl$	944 F.	Hypotenseur, inverse l'action de faibles doses seulement d'adrénaline.
136-137 ^o (oxalate).	$C^6H^5 \cdot OCH^3 \begin{matrix} (o) \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \cdot CH^2CHOH \cdot CH^2N(C^2H^5)^3, HCl \end{matrix}$	926 F.	Hypotenseur, ne modifie pas l'hypertension adrénalinique, excite les contractions et augmente le tonus intestinal.

IV. Phénoxyéthylamines.

P. F.		NUMÉRO	
101-103°	$\text{CH}^3 \cdot \text{C}^6\text{H}^4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}^2\text{CH}^2 \cdot \text{N}(\text{C}^2\text{H}^5)^2, \text{HCl}$ (p)	936 F.	Hypotenseurs, augmente le tonus intestinal, très faibles antagonistes vis-à-vis de l'adrénaline.
130°	$\text{CH}^3\text{O} \cdot \text{C}^6\text{H}^4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}^2\text{CH}^2\text{N}(\text{C}^2\text{H}^5)^2, \text{HCl}$ (p)	940 F.	
—	$\text{C}^6\text{H}^4 \begin{array}{l} \text{O} \cdot \text{CH}^3 \text{ (o)} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \cdot \text{CH}^2\text{CH}^2\text{N}(\text{C}^2\text{H}^5)^2, \text{HCl} \end{array}$	930 F.	Hypotenseur, inverse l'action hypertensive de doses moyennes d'adrénaline, augmente le tonus intestinal, diminue l'action paralysante de l'adrénaline sur le tonus intestinal.
132°	$\text{C}^6\text{H}^3 \begin{array}{l} \text{CH} = (\text{CH}^3)^3 \text{ (6)} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \cdot \text{CH}^2\text{CH}^2 \cdot \text{N}(\text{C}^2\text{H}^5)^2, \text{HCl} \\ \text{CH}^3 \text{ (3)} \end{array}$	929 F.	Hypotenseur, diminue l'action hypertensive de doses moyennes d'adrénaline.
163°	<i>a</i> -naphthyl. $\text{O} \cdot \text{CH}^2\text{CH}^2\text{N}(\text{C}^2\text{H}^5)^2, \text{HCl}$	937 F.	Hypotenseurs, ne modifient pas l'hypertension adrénalinique, excitent les contractions et augmentent le tonus intestinal.
149°	<i>b</i> -naphthyl. $\text{O} \cdot \text{CH}^2\text{CH}^2\text{N}(\text{C}^2\text{H}^5)^2, \text{HCl}$	939 F.	

Propriétés physiologiques (Annexe au Tableau).

Les résultats énumérés dans le tableau qui précède permettent d'aboutir à quelques conclusions générales, quant aux relations qui existent entre la constitution chimique des pro-

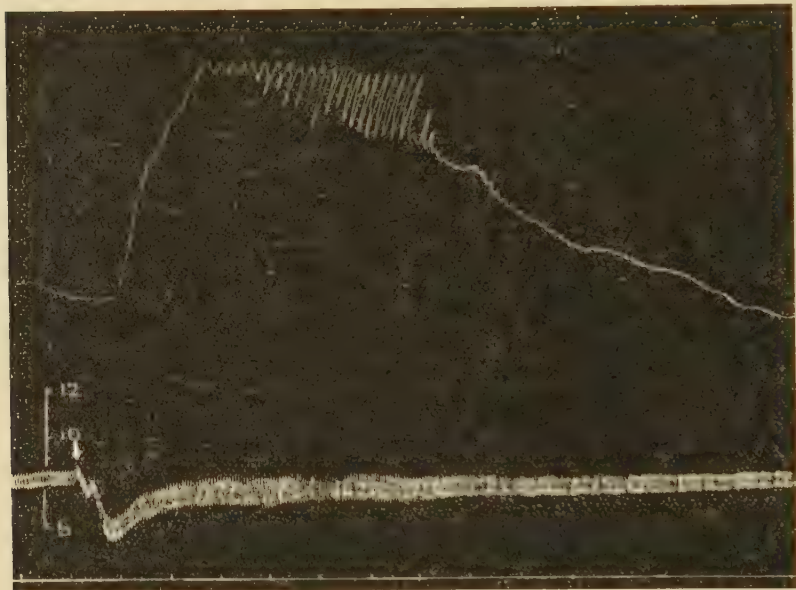


FIG. 1. — Chien 19 kgr anesthésié au chloralose (12 cgr par kgr ayant reçu 2 mgr par kgr de sulfate d'atropine: première ligne, contractions intestinales; deuxième ligne, pression artérielle; troisième ligne, temps en minutes. En Y injection dans la veine saphène de 5 mgr de 888 dans 10 c. c. de solution physiologique de chlorure de sodium.

duits étudiés et leur action physiologique. Ce sont elles que nous allons rapidement résumer.

I. L'action sympathicolytique se rencontre dans de nombreux dérivés de l'aminométhoxybenzène [30] : elle semble liée à la fonction éther oxyde phénolique des aminoalcools.

II. Les phénoxydiéthylalkylamines possèdent une action sympathicolytique très nette sur les terminaisons vasculaires du système nerveux végétatif, qui varie suivant la longueur de

la chaîne aliphatique. La plus active est la phénoxyéthyl-diéthylamine (928 F). Sur les terminaisons intestinales, l'action sympathicolytique du 928 F est beaucoup moins intense.

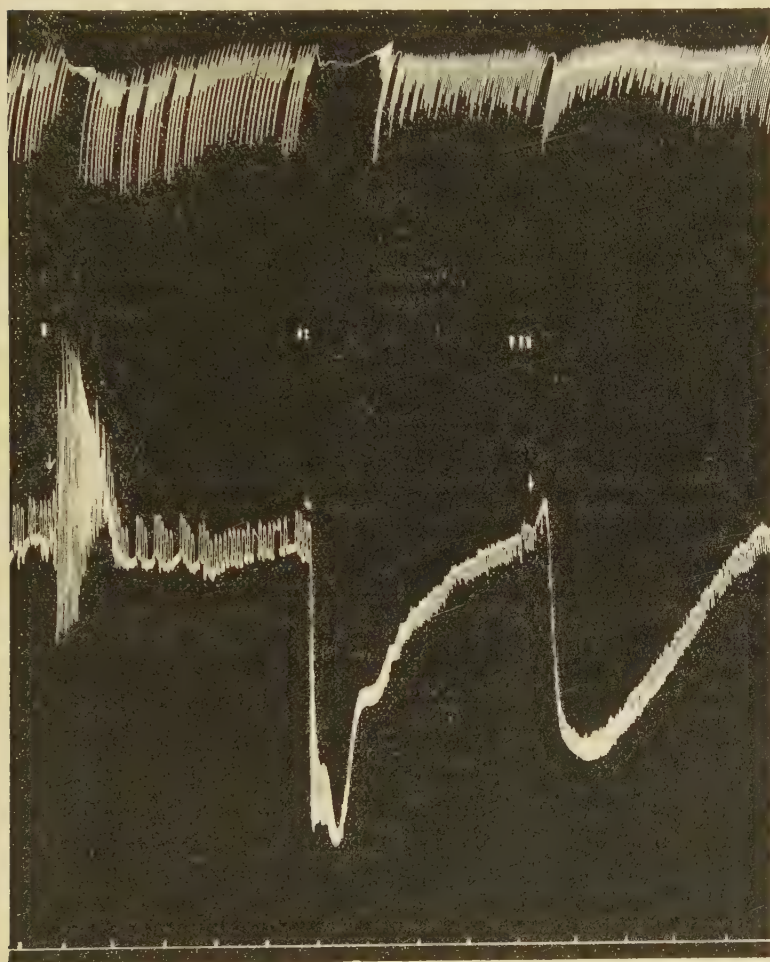


FIG. 2. — Chien 16 kgr, anesthésié au chloralose (12 cgr par kgr); première ligne, respiration; deuxième ligne, variations de la pression artérielle enregistrées par le manomètre à mercure. En I et III, injections d'adrénaline dans la veine saphène (0,02 mgr par kgr) en solution dans 10 c. c. de solution physiologique de chlorure de sodium; en II, injection de 883 (5 mgr par kgr).

III. Les laminométhylcoumaranes étudiées possèdent une

action tonique sur l'intestin, mais ne modifient pas l'action paralysante des sympathicomimétiques.

IV. L'action intestinale des amines est égale ou plus intense dans les dérivés possédant des amines tertiaires que dans les dérivés correspondants à amines secondaires. Elle peut être modifiée par l'adjonction de radicaux méthoxylés ou éthoxylés sur le noyau benzénique, aussi bien dans le sens d'un accroissement d'action que dans le sens d'une atténuation des effets. La position des radicaux sur le noyau joue à cet égard un rôle prépondérant. Il suffit de comparer entre eux les dérivés 887 F. et 880 F., 888 F. et 881 F.

V. Les aminométhyldioxanes forment entre les deux types d'action envisagés ici, sympathicolytique vasculaire et sympathicolytique intestinale, représentés respectivement par la phénoxyéthyl-diéthylamine (928 F.) et la thymoxyéthyl-diéthylamine (929 F.), un terme plus complet, dans lequel l'action paralysante s'exerce sur les deux groupes de terminaisons. Ils possèdent aussi une action excitante propre sur la musculature intestinale, analogue à celle que présentent les aminométhylcoumaranes.

Dans le cas du diéthylaminométhylbenzodioxane (883 F.), l'antagonisme avec l'adrénaline a pu être retrouvé sur plusieurs fonctions de cette hormone : toxicité globale, pression sanguine, tonus de l'intestin, rythme respiratoire [29], thermogénèse [31], protrusion oculaire [32], glycémie, tonus des muscles bronchiques, de l'utérus, fonction chromogène. La comparaison entre les termes étudiés montre la plus grande activité des amines tertiaires par rapport aux amines secondaires, au point de vue paralysie du sympathique.

VI. L'étude des sympathicolytiques de synthèse met en évidence le fait que différents paralysants du sympathique présentent des coefficients d'activité différents sur les diverses terminaisons du sympathique, un produit pouvant agir électivement sur une portion seulement du système sympathique périphérique.

CONCLUSIONS

La préparation des aminométhylcoumaranes, que nous avons décrite dans le premier chapitre de cet ouvrage, n'offre pas de difficultés du point de vue chimique. La façon d'opérer est essentiellement la même pour le phénol que pour ses homologues supérieurs, et les valeurs des rendements suivent un parallélisme logique pour chaque réaction. Ils sont sensiblement supérieurs aux autres, pour les dérivés de la monoéthylhydroquinone, qui possèdent une tendance marquée à donner des produits intermédiaires cristallisés.

La bromuration des éthers oxydes des allylphénols ne nous a jamais donné des dérivés bromés dans le noyau benzénique en quantité appréciable, et nous sommes en contradiction sur ce point avec les travaux d'Adams et Rindfusz sur l'allylanisol [21].

L'action des amines sur les dérivés dibromés du méthoxyallylphénol fournit un mélange de bases dont la séparation a été rendue particulièrement difficile à cause des points d'ébullition très voisins de ces bases, qu'on ne peut séparer par un fractionnement même plusieurs fois répété.

Le dosage acidimétrique permet cependant de constater la présence de diamines, et la cristallisation des sels (chlorhydrates ou oxalates) nous a permis effectivement d'isoler, à côté de deux bases éthyléniques *cis* et *trans*, une base diaminée.

L'action des amines sur les dérivés dibromés s'accompagne donc pour la plus grande part de l'enlèvement d'un hydracide, et pour une part moins importante du remplacement de deux halogènes par la fonction aminée. Ce résultat est d'autant plus intéressant que, dans le cas du dibromopropylbenzène (sans méthoxy), il ne se fait pas trace de base diaminée (travail encore inédit de M. Herzog).

A l'exception des dérivés diéthylaminés, toutes les bases obtenues dans cette série donnent des chlorhydrates cristallisés très stables et solubles dans l'eau.

Pour la synthèse des aminométhylbenzodioxanes, rapportés dans le deuxième chapitre, nous avons mis au point la préparation de l'éther pyrocatéchique de la glycérine, oxyméthylbenzodioxane, ce qui nous a permis de supprimer le chauffage sous pression, et d'augmenter les rendements jusqu'à 65 p. 100.

Pour les homologues bromés supérieurs de la glycérine, la condensation avec la pyrocatéchine donne des rendements sensiblement supérieurs à ceux obtenus avec la dichlorhydrine. Nous sommes persuadé qu'une étude plus complète de cette réaction de condensation assez complexe pourra amener à des résultats encore meilleurs.

Les dérivés basiques de la série sont assez stables à l'état pur, et leurs sels sont tous très solubles dans l'eau.

Pour les bases à fonction phénoxylique, nous avons employé une des méthodes plus simples, qui consiste à faire agir un assez grand excès de bromure d'éthylène sur les sels phénoliques sodés. La substitution du brome par la diéthylamine (4-5 mol.) en solution alcoolique chauffée à reflux nous a donné des rendements pratiquement théoriques pour les dérivés monobromés des naphthols, du paracrésol et de la monométhylhydroquinone, tandis qu'elle se fait de façon incomplète pour les isomères monobromés.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] KOELBE, B. **13**, 1934, 1880, Naphtoxyéthylamine.
- [2] LOHMANN, B. **24**, 2631, 1891, Phénoxypropylamine.
- [3] KNORR, B. **38**, 3148, 1905, Phénoxyéthylamine.
- [4] WOHL, B. **43**, 2179, 1910.
- [5] JACOBS, *Journ. Biol. Chemistry*, 1915, **21**, 446.
- [6] MERCK, *D. R. P.*, 184968, 1907, Houben II, 791.
- [7] BAYER, *D. R. P.*, 89979, 1895, Frdl. IV, 98; *D. R. P.*, 90908, 1895, Frdl. IV, 102.
- [8] BAYER, *Winther Pat. d. Or. Chemie*, I, 204, 1895; *Ch. Zeitung*, 1895, 686; 1899, 378.
- [9] E. FOURNEAU, *Journ. de Pharm. et de Chimie*, (7), 98, 1910; C, 1910, I, 1134; POULENG, *D. R. P.*, 228205, Frdl. X, 1173.
- [10] DORLENCOURT et TRIAS, *C. R. Soc. Biol.*, LXXXVII, 1189, 1922.
- [11] HAHN (I. G.), *D. R. P.*, 433182, Frdl. XV, 1500, 1923; C. 1926, II, 2223; *D. R. P.*, 446606.
- [12] EISCHOLTZ, *Munch. med. Woch.*, **75**, 1281, 1928.
- [13] KAER, BARKAN, *Archiv. f. exp. Path. u. Ph.*, **170**, 111, 1933.
- [14] RIEDEL, *D. R. P.*, 563259.
- [15] I. G., *D. R. P.*, 433182, Frdl. XV, 1500, 1923.
- [16] ANAN et OKAZAKI, *Jap. Journ. med. Sc. Trans.*, IV, Pharm., 4, 70, 1930; *Ber. g. Phys. u. Pharm.*, **63**, 397, 1932; *Jap. Journ. med. Sc. Trans.*, IV, Pharm., 6, 23, 1932; *Ber. g. Phys. u. Pharm.*, **67**, 590.
- [17] CLAISEN, B. **45**, 3157, 1912; A. **401**, 21, 1913.
- [18] CLAISEN, A. **418**, 77; *D. R. P.*, 268099, Frdl. XI, 181.
- [19] CLAISEN, *Z. ang. Ch.*, 36, 478, 1923; *D. R. P.*, 412169, Frdl. XV, 267; C. 1925, II, 94; B. **58**, 527, 1925.
- [20] E. FOURNEAU, P. MADERNI, M^{me} Y. DE LESTRANGE, *Journ. de Pharmacie et de Chimie* (8), XVIII, 185, 1933.
- [21] ADAMS et RINDFUSZ, *Am. Chem. Soc.*, 1919, XLI, 648.
- [22] PERKIN, FITTIG u. EBERT, *Journ. Ch. Soc.*, 1870, 369; 1871, 37; A. **216**, 166.

- [23] F. MATTHNER, C. 1924, III, 872 ; *Journ. pr. Ch.* (2), **102**, 41, 1924 ; *C. A.*, 1922, 78.
 - [24] Ch. MOUREU, Bl, **19**, 507, 1898 ; *C. R.*, **126**, 1427.
 - [25] SIN-ITI KAWAI, C. 1926, I, 3144.
 - [26] DARZENS, *Ch. Zt.*, 1944, **35**, 634 ; *C. R.*, 1944, **152**, 1314.
 - [27] DELABY, *Annales de Chimie* (9), 1923, **19**, 275-326 ; *Annales de Chimie* (10), 1928, **10**, 147.
 - [28] DELABY, *Annales de Chimie* (9), **20**, 33, 196, 232.
 - [29] E. FOURNEAU et D. BOVET, *C. R. Soc. Biol.*, CXIII, 388, 27 mai 1933 ;
E. FOURNEAU et D. BOVET, *Arch. int. Pharmacol. et Thérapie*, XLVI,
178, 24 juillet 1933.
 - [30] D. BOVET et P. MADERNI, *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 981, 1933 ; J. LÉVY et
M. DITZ, *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 979, 1933.
 - [31] J. SIVADJIAN, *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 868, 1933.
 - [32] L. JUSTIN-BESANÇON, D. BOVET, MELLE, D. KOHLER, et M^{me} SCHIFFS-
WERTHEIMER, *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 1082, 1933.
-

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Action physiologique de l'Adrénaline.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 19 janvier 1934.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

